

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia II

Biomarcadores de Prognóstico na Neoplasia do Pâncreas e Tumores Peri- Ampulares

Miguel José Catana Romão Pinho Gil

Maio'2018



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia II

Biomarcadores de Prognóstico na Neoplasia do Pâncreas e Tumores Peri- Ampulares

Miguel José Catana Romão Pinho Gil

Orientado por:

Dr. António Pedro da Silva Pinto Gomes

Maio'2018

Resumo

Introdução: A neoplasia do pâncreas tem um prognóstico desfavorável. O único tratamento potencialmente curativo é a ressecção cirúrgica. Muitos doentes propostos para cirurgia apresentam, intra-operatoriamente, doença irressecável ou recidivam precocemente. Não existem marcadores pré-operatórios eficientes preditores de ressecabilidade nem de recidiva precoce. **Objectivo:** Estudar a associação entre biomarcadores pró-inflamatórios e nutricionais e o estadio à apresentação, a ressecabilidade e a recidiva precoce. **Metodologia:** Análise retrospectiva dos doentes com neoplasia do pâncreas ou peri-ampular no Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca entre Janeiro de 2005 e Agosto de 2017. Foram comparados os biomarcadores: razão neutrófilos/linfócitos (NLR), razão linfócitos/monócitos (LMR), razão plaquetas/linfócitos (PLR), proteína C-reactiva (PCR), albumina sérica (ALB), razão PCR/ALB, Índice de Prognóstico Nutricional (PNI), *Hounsfield Unit Average Calculation* (HUAC), Score de Prognóstico de Glasgow modificado (mGPS) e CA19-9, em função do estadio à apresentação, da ressecabilidade intra-operatória e da recidiva precoce (<6 meses). Foi utilizada estatística não paramétrica, regressão logística multivariada e análise de curvas ROC. **Resultados:** Foram incluídos 391 doentes. O NLR, LMR, PCR, ALB, PCR/ALB, PNI, CA19-9 e mGPS foram superiores nos doentes com doença metastática à apresentação. Na análise multivariada, o NLR, mGPS, PCR/ALB e CA19-9 foram preditores independentes do estadio à apresentação. A análise de curvas ROC mostrou AUC baixas a moderadas. 108 doentes foram submetidos a cirurgia, dos quais 23,8% irressecáveis intraoperatoriamente e 26,9% com recidiva precoce. As associações verificadas na análise univariada entre PCR/ALB, HUAC e CA19-9 e irressecabilidade ou recidiva precoce perderam significância estatística na análise multivariada. **Conclusões:** Os marcadores pró-inflamatórios e o estado nutricional à admissão foram preditores do estadio à apresentação com baixo poder discriminativo. Os marcadores pró-inflamatórios pré-operatórios não foram preditores de irressecabilidade ou recidiva aos 6 meses nos doentes submetidos a cirurgia. Outras variáveis não avaliadas influenciam de forma significativa os *outcomes*.

Palavras-Chave: Neoplasia do pâncreas; biomarcadores; pancreatectomia; recidiva.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FMUL.

Abstract

Introduction: Pancreatic cancer has a dismal prognosis. Surgical resection is the only option for curative intent. Some patients who are offered surgical resection are found to have unresectable disease or early recurrence. There are no efficient biomarkers available for accurate prediction of resectable disease or long term survival. **This study aims to** evaluate the predictive value of systemic inflammatory and nutritional biomarkers with regards to disease staging at diagnosis, surgical resectability and early recurrence.

Methods: Data of patients with pancreatic or peri-ampullary carcinoma diagnosed between January 2005 and August 2017 in Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca was retrospectively analysed. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), C-reactive protein (CRP), serum albumin (ALB), CRP-to-ALB ratio, Prognostic Nutritional Index (PNI), *Hounsfield Unit Average Calculation* (HUAC), modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) and CA19-9 were compared according to disease staging at diagnosis, intra-operative staging and early recurrence (<6 months). Non parametric statistics were used. Multivariate logistic regression and ROC curve analysis were performed.

Results: 391 patients were included. NLR, LMR, CRP, ALB, CRP/ALB, PNI, Ca19-9 and mGPS were associated with metastatic disease at diagnosis. The multivariate analysis showed that NLR, mGPS, CRP/ALB and CA19-9 were independent predictors of disease staging at diagnosis. ROC curve analysis showed low to moderate AUC values. 108 patients underwent surgery, of which 23,8% were found to have unresectable disease at intra-operative staging. 26,9% had early disease recurrence. When adjusted for histology, none of the biochemical and radiological biomarkers were independent predictors of unresectable disease or early recurrence.

Conclusions: Biochemical and radiological inflammatory and nutritional biomarkers at diagnosis were predictors of disease staging with low performance. Pre-operative markers were not predictors of unresectable disease or early recurrence. Variables, other than the ones measured, modulate the disease prognosis assessed by the selected outcomes.

Key-Words: Pancreatic neoplasm; biomarkers; pancreatectomy; recurrence.

Abreviaturas

AJCC: *American Joint Committee on Cancer*

ALB: Albuminémia

AUC: *Area under curve* (área abaixo da curva)

EUA: Estados Unidos da América

FMUL: Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

HFF: Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca

HL: teste de *Hosmer-Lemeshow*

HUAC: *Hounsfield Unit Average Calculation* (Cálculo da Unidade Média de *Hounsfield*)

IC: Intervalo de Confiança

KS: teste de *Kolmogorov-Smirnov*

LHUC: *Left Hounsfield Unit Calculation* (Cálculo da Unidade Esquerda de *Hounsfield*)

LMR: Razão linfócitos/monócitos

mGPS: *Score* de Prognóstico de Glasgow modificado

NLR: Razão neutrófilos/linfócitos

OR: *Odds ratio* (razão de probabilidade)

PCR: Proteína C-Reactiva

PLR: Razão plaquetas/linfócitos

PNI: Índice de Prognóstico Nutricional

RHUC: *Right Hounsfield Unit Calculation* (Cálculo da Unidade Direita de *Hounsfield*)

ROC: *Receiver Operative Characteristics*

TC: Tomografia Computorizada

Índice

<u>Capítulo/Secção</u>	<u>Página</u>
Resumo	1
Abstract	2
Abreviaturas	3
Contextualização Institucional	5
Introdução	6
Metodologia	9
Tipo de estudo	9
Objectivos	9
Critérios de inclusão	9
Critérios de exclusão	9
Colheita de dados	10
Análise estatística	11
Considerações éticas	13
Resultados	14
Sub-objectivo 1	14
<i>Estatística descritiva</i>	14
<i>Análise univariada</i>	17
<i>Análise multivariada</i>	18
<i>Curvas ROC</i>	19
Sub-objectivo 2	22
<i>Estatística descritiva</i>	22
<i>Análise univariada</i>	24
<i>Análise multivariada</i>	24
Discussão	25
Agradecimentos	28
Bibliografia	29

Contextualização Institucional

Desde o início da actividade do Serviço de Cirurgia do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, há cerca de 20 anos, existe uma importante tradição no tratamento médico e cirúrgico de patologia pancreática, nomeadamente pancreatite aguda, pancreatite crónica e neoplasia do pâncreas. Esta tradição consolidou-se em 2016 com o reconhecimento e constituição do Centro de Referência para o tratamento de tumores hepato-bilio-pancreáticos, tendo-se redefinido uma equipa dedicada.

Aliando a colaboração com a FMUL no ensino médico pré e pós-graduado e o interesse do grupo pela investigação clínica em particular na neoplasia do pâncreas, foi desenhado este projecto.

Introdução

A neoplasia do pâncreas encontra-se entre as neoplasias com pior prognóstico, com uma sobrevida mediana de 4,6 meses¹. A elevada mortalidade em doentes com neoplasia do pâncreas deve-se ao facto de habitualmente ser assintomática até um estadio avançado, resultando em diagnósticos tardios, à sua elevada agressividade biológica e à fraca resposta às terapêuticas disponíveis.

A *American Cancer Society* estima para 2018, nos Estados Unidos da América (EUA), 55440 novos diagnósticos de neoplasia do pâncreas (11^a neoplasia em incidência) e 44330 óbitos (3^a neoplasia em mortalidade absoluta), encontrando-se a incidência a subir desde o ano 2005². Estima-se que em 2030 a neoplasia do pâncreas será a 2^a causa de morte por cancro nos EUA, em números absolutos³.

A taxa de sobrevida a 1 ano situa-se entre os 15% e os 29% na Europa e EUA, enquanto a taxa de sobrevida a 5 anos se encontra entre os 3% e os 8%^{1,2,4}. É de realçar que a sobrevivência depende em grande medida do estadiamento clínico aquando do diagnóstico:

- Doença local ressecável – Corresponde aos estadios I e II da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Apenas cerca de 10% dos doentes são diagnosticados neste estadio, com uma sobrevida mediana de 17 a 23 meses⁵;
- Doença de ressecabilidade *borderline* – Corresponde ao estadio III da AJCC, com envolvimento vascular limitado, permitindo ressecções R0 e sendo possível a reconstrução vascular. Compreende cerca de 10% dos doentes, com uma sobrevida mediana até 20 meses^{5,6};
- Doença localmente avançada irressecável – Corresponde ao estadio III da AJCC, não sendo possível ressecções R0 devido ao extenso envolvimento vascular. É diagnosticada neste estadio em 25% a 30% dos doentes, com uma sobrevida mediana de 8 a 14 meses^{5,6};
- Doença metastática – Corresponde ao estadio IV da AJCC. Cerca de 50% a 60% dos doentes são diagnosticados neste estadio, com uma sobrevida mediana de 4 a 6 meses^{5,6}.

O único tratamento potencialmente curativo é a ressecção cirúrgica, a que se associa a terapêutica sistémica adjuvante. No entanto, menos de 20% dos doentes são elegíveis para uma ressecção potencialmente curativa. Mesmo nos doentes elegíveis a sobrevida mediana é de apenas 20 a 24 meses e a taxa de sobrevida a 5 anos cerca de 20%, morrendo

a maioria dos doentes por recidiva local ou metastática^{7,8}. Para além disso, verifica-se aquando da cirurgia que 10 a 48% dos tumores classificados como ressecáveis na tomografia computadorizada (TC) pré-operatória correspondem afinal a doença localmente avançada irressecável ou doença metastática⁹. Verifica-se, ainda, que cerca de um terço dos doentes recidiva precocemente nos primeiros 6 meses¹⁰. Apesar da diminuição da mortalidade cirúrgica, a morbilidade mantém-se elevada, sendo assim essencial a identificação pré-operatória deste subgrupo de doentes que potencialmente não beneficiarão da cirurgia. No entanto, com excepção do CA19-9, os factores de prognóstico consensualmente aceites actualmente estão relacionados com a avaliação histológica da peça cirúrgica, nomeadamente, envolvimento das margens de ressecção, grau de diferenciação do tumor, dimensões do tumor e envolvimento ganglionar⁵. Desta forma, é essencial a identificação de factores de prognóstico disponíveis previamente à cirurgia com vista a uma melhor estratificação do risco, selecção de doentes e individualização da terapêutica. Com este objectivo, têm sido estudados diversos biomarcadores inflamatórios e nutricionais pré-operatórios tendo sido associados com a sobrevida global, em análise multivariada, os seguintes biomarcadores: razão neutrófilos/linfócitos (NLR)¹¹⁻¹⁶, razão linfócitos/monócitos (LMR)^{15,17}, razão plaquetas/linfócitos (PLR)¹⁸⁻²⁰, nível sérico da proteína C-reativa (PCR)²¹, nível sérico de albumina (ALB)²², razão PCR/ALB²³, *modified Glasgow Prognostic Score* (mGPS)²⁴, Índice de Prognóstico Nutricional (PNI)²⁵ e marcadores tomográficos de sarcopenia²⁶⁻²⁸. Mais recentemente, na tentativa de melhorar a sobrevida dos doentes submetidos a cirurgia, identificando subgrupos favoráveis, e à semelhança dos benefícios documentados em doentes com neoplasia do recto e do estômago^{29,30}, foi progressivamente introduzida a terapêutica sistémica neoadjuvante, em particular nos doentes com ressecabilidade *borderline* ou doença localmente avançada irressecável. Doentes sem progressão sistémica imagiológica e com cinética negativa do CA19-9 demonstraram maior sobrevida pós-cirurgia³¹. Doentes com progressão da doença analítica ou imagiológica transitam para terapêutica paliativa. Ou seja, doentes que em contexto de cirurgia directa seriam operados, poderão agora nunca ser submetidos a cirurgia, seleccionando esta modalidade terapêutica para aqueles que demonstrem um comportamento biológico favorável³². Após terapêutica neoadjuvante, as taxas de ressecção variam entre os 26% (doença inicialmente localmente avançada irressecável) e os 69% (doença inicialmente de ressecabilidade *borderline*), sendo as taxas de sobrevida semelhantes à da doença local ressecável^{7,33}. Apesar de não ser consensual, esta

abordagem tem ganho relevância nos últimos anos, permitindo ressecções cirúrgicas mais alargadas e radicais e promovendo ressecções venosas e arteriais com benefício para o doente em termos de sobrevida^{32,33}.

É assim fundamental a identificação de factores de prognóstico disponíveis previamente à instituição da terapêutica neoadjuvante com vista à identificação dos doentes que potencialmente poderão beneficiar desta. Neste sentido, associou-se o menor NLR prévio à instituição da terapêutica neoadjuvante com resposta favorável³⁴. Verificou-se também que, em doentes sujeitos a ressecção do tumor após terapêutica neoadjuvante, um aumento do NLR pós-terapêutica neoadjuvante, comparativamente com o NLR pré-terapêutica, se associa a um pior prognóstico³⁵.

Em caso de doença metastática e de bom *performance status*, o tratamento de eleição é a terapêutica sistémica com intuito paliativo. Também nos doentes com doença localmente avançada irressecável ou metastática sujeitos a quimioterapia se verificou uma associação entre os marcadores inflamatórios e nutricionais pré-quimioterapia e a sobrevida global: o maior NLR³⁶⁻⁴³, o menor LMR^{41,44}, o maior PLR^{37,41}, a maior PCR⁴⁵, a maior razão PCR/ALB⁴⁶, o maior mGPS³⁷, o menor PNI⁴⁷ e os marcadores tomográficos de sarcopénia⁴⁸ associaram-se a menor sobrevida. Também se verificou ter valor prognóstico a alteração do NLR pós-quimioterapia, comparativamente com o NLR pré-quimioterapia^{36,38,39,43,49}.

O objectivo deste trabalho foi estudar a associação entre os biomarcadores inflamatórios e nutricionais e o estadio à apresentação, a ressecabilidade e a progressão da neoplasia do pâncreas e tumores peri-ampulares.

Metodologia

Tipo de estudo

Estudo observacional, analítico, longitudinal, retrospectivo.

Objectivos

Sub-objectivo 1: avaliação da associação entre os biomarcadores analíticos e imagiológicos e o estadio à apresentação da doença.

Sub-objectivo 2: avaliação da associação entre os biomarcadores analíticos e imagiológicos e a persistência ou ausência de doença aos 6 meses pós-cirurgia.

Definiu-se como ausência de doença o grupo de doentes efectivamente sujeitos a ressecção pancreática sem evidência de recidiva clínica, analítica, tomográfica ou endoscópica aos 6 meses pós-cirurgia. Definiu-se como persistência de doença o grupo de doentes sujeitos a cirurgia, sem ressecção, ou efectivamente sujeitos a ressecção, com evidência de recidiva clínica, analítica, tomográfica ou endoscópica nos 6 meses seguintes à cirurgia.

CrITÉRIOS de inclusão

Sub-objectivo 1: doentes adultos com carcinoma pancreático ou peri-ampular, tratados no HFF entre Janeiro de 2005 e Agosto de 2017, independentemente do estadio de apresentação da doença.

Sub-objectivo 2: doentes adultos submetidos a cirurgia com o intuito de ressecção pancreática por carcinoma pancreático ou peri-ampular no HFF, entre Janeiro de 2005 e Agosto de 2017.

CrITÉRIOS de exclusão

Sub-objectivo 1: doentes com história de tumores síncronos ou metácronos e/ou história familiar de síndromes neoplásicas hereditários e/ou por processo incompleto.

Sub-objectivo 2: acrescem aos doentes excluídos no sub-objectivo 1, os indivíduos com *follow up* inferior a 6 meses (por mortalidade pós-operatória ou seguimento noutra instituição).

Colheita de dados

Foram colhidas retrospectivamente as variáveis de caracterização demográfica, clínica, patológica, histológica e *outcomes* com base nos processos clínicos em suporte físico ou em suporte digital.

Covariáveis

- Género e idade;
- Estadiamento – classificado como não localmente avançado, localmente avançado (evidência de envolvimento vascular e/ou envolvimento ganglionar significativo) ou metastizado;
- Localização – classificada como peri-ampular, cabeça do pâncreas/processo uncinado ou corpo/cauda do pâncreas;
- Tipo histológico – classificado como adenocarcinoma do pâncreas ou carcinoma peri-ampular;
- Técnica cirúrgica – duodenopancreatectomia cefálica, pancreatectomia corpo-caudal, duodenopancreatectomia total ou derivação bilio-digestiva por irresssecabilidade.

Biomarcadores de prognóstico

- NLR - razão entre a contagem absoluta de neutrófilos e a contagem absoluta de linfócitos;
- LMR - razão entre a contagem absoluta de linfócitos e a contagem absoluta de monócitos;
- PLR - razão entre a contagem absoluta de plaquetas e a contagem absoluta de linfócitos;
- PCR - nível sérico da proteína C-reactiva (mg/dL);
- ALB - nível sérico de albumina (g/dL);
- PCR/ALB – razão entre o nível sérico da proteína C-reactiva (mg/dL) e o nível sérico de albumina (g/dL);

- *Score* de Prognóstico de Glasgow modificado (mGPS) – construído da seguinte forma: a indivíduos com PCR elevada (>1 mg/dL) e hipoalbuminémia ($<3,5$ g/dL) atribuiu-se um *score* de 2; indivíduos apenas com PCR elevada atribuiu-se um *score* de 1; indivíduos com ambos os valores normais atribuiu-se um *score* de 0;
- Índice de Prognóstico Nutricional (PNI) - $10 \times \text{albumina (g/dL)} + 0,005 \times \text{número absoluto de linfócitos (por mm}^3\text{)}$;
- *Hounsfield Unit Average Calculation* (HUAC) – medida da densidade muscular e da infiltração adiposa, calculada como descrito na literatura⁵⁰: $\text{HUAC} = (\text{Right Hounsfield Unit Calculation [RHUC]} + \text{Left Hounsfield Unit Calculation [LHUC]}) / 2$, sendo $\text{RHUC} = (\text{Right Hounsfield Unit} \times \text{Right Psoas Area}) / (\text{Total Psoas Area})$ e sendo $\text{LHUC} = (\text{Left Hounsfield Unit} \times \text{Left Psoas Area}) / (\text{Total Psoas Area})$. As medições foram realizadas ao nível de L3, em cortes sem contraste, num plano em que se visualizassem ambos os processos transversos, utilizando o *software* OsiriX®;
- CA19-9.

Com excepção do HUAC, foram colhidos os valores dos restantes biomarcadores à admissão e os últimos valores previamente à cirurgia.

Análise estatística

Foi testada a aproximação à distribuição normal das variáveis contínuas, com a aplicação do teste de *Kolmogorov-Smirnov*.

Sub-objectivo 1

Foram comparados os biomarcadores de prognóstico entre os diferentes estadios à apresentação da doença. As variáveis contínuas foram testadas pela aplicação do teste ANOVA a um factor ou *Kruskal-Wallis* em função da aproximação à distribuição normal. Foram aplicados os testes *pos-hoc* adequados em função da aproximação à distribuição normal e homogeneidade de variâncias.

As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado.

Sub-objectivo 2

Foram comparados os biomarcadores de prognóstico entre a persistência ou ausência de doença aos 6 meses pós-cirurgia.

As variáveis contínuas foram testadas pela aplicação do teste *T de Student* ou *Mann-Whitney* em função da aproximação à distribuição normal.

As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado.

Para os sub-objectivos 1 e 2 foram aplicados modelos de regressão logística binária multivariada.

Como variáveis independentes consideraram-se:

Sub-objectivo 1

- a) Doença não localmente avançada *versus* doença localmente avançada e metastizada;
- b) Doença metastizada *versus* doença não metastizada;
- c) Doença não localmente avançada *versus* doença localmente avançada.

Sub-objectivo 2

- a) Persistência *versus* ausência de doença aos 6 meses.

Consideraram-se para variáveis dependentes aquelas com associações estatisticamente significativas na análise univariada e aquelas com plausibilidade biológica, para um máximo de 6 variáveis dependentes no sub-objectivo 1 e 4 no sub-objectivo 2, em função do número de doentes que se estima incluir, de acordo com o modelo de Peduzzi *et al* (1996)⁵¹.

Na análise multivariada foram excluídos os doentes com patologia infecciosa aguda - diagnóstico clínico e analítico explícito em processo clínico.

Foi considerada significância estatística para $\alpha = 0.05$ (*two-sided*).

Tratando-se de um estudo retrospectivo, o poder da amostra foi calculado no final em função da diferença de efeito, número de participantes incluídos e do tipo de análise estatística.

Considerações éticas

Este estudo foi realizado de acordo com os princípios éticos para a investigação clínica envolvendo seres humanos constantes na Declaração de Helsínquia da *World Medical Association* de Outubro de 2013. Todos os doentes assinaram o consentimento informado, aprovado pela Comissão de Ética do HFF, modelo HFFEPE-MOD.016/t.DC na versão revista à data do diagnóstico e tratamento.

Resultados

Em ambos os sub-objectivos foi utilizada a estatística não paramétrica, atendendo à rejeição da aproximação à distribuição Normal de diversas variáveis contínuas (Tabela 1).

Tabela 1 – Teste de Kolmogorov-Smirnov para distribuição Gaussiana de variáveis contínuas.

Variáveis	KS <i>p</i> value
Idade	0,026*
NLR	< 0,001*
LMR	< 0,001*
PLR	< 0,001*
PCR	< 0,001*
ALB	0,187
PCR/ALB	< 0,001*
PNI	0,192
HUAC	0,799
CA19-9	< 0,001*
NLR Pré-Operatório	< 0,001*
LMR Pré-Operatório	0,065
PLR Pré-Operatório	0,161
PCR Pré-Operatório	< 0,001*
ALB Pré-Operatório	0,776
PCR/ALB Pré-Operatório	< 0,001*
PNI Pré-Operatório	0,777
CA19-9 Pré-Operatório	< 0,001*

Abreviaturas: ALB – Albuminémia; HUAC - *Hounsfield Unit Average Calculation*; KS - *Kolmogorov-Smirnov*; LMR - Razão linfócitos/monócitos; NLR - Razão neutrófilos/linfócitos; PCR - Proteína C-reactiva; PCR/ALB – Razão proteína C-reactiva/albuminémia; PLR - Razão plaquetas/linfócitos; PNI - Índice de Prognóstico Nutricional.

Sub-objectivo 1

Estatística descritiva

Foram identificados 437 doentes com adenocarcinoma do pâncreas ou carcinoma periampular, dos quais 46 foram excluídos. Os motivos de exclusão encontram-se discriminados na Figura 1.

Foram incluídos 391 doentes, dos quais 96 apresentaram doença não localmente avançada, 118 com doença localmente avançada e 177 com metastização (Figura 1).

A estatística descritiva encontra-se resumida na Tabela 2.

Figura 1 - Resumo da selecção da amostra e dos resultados.

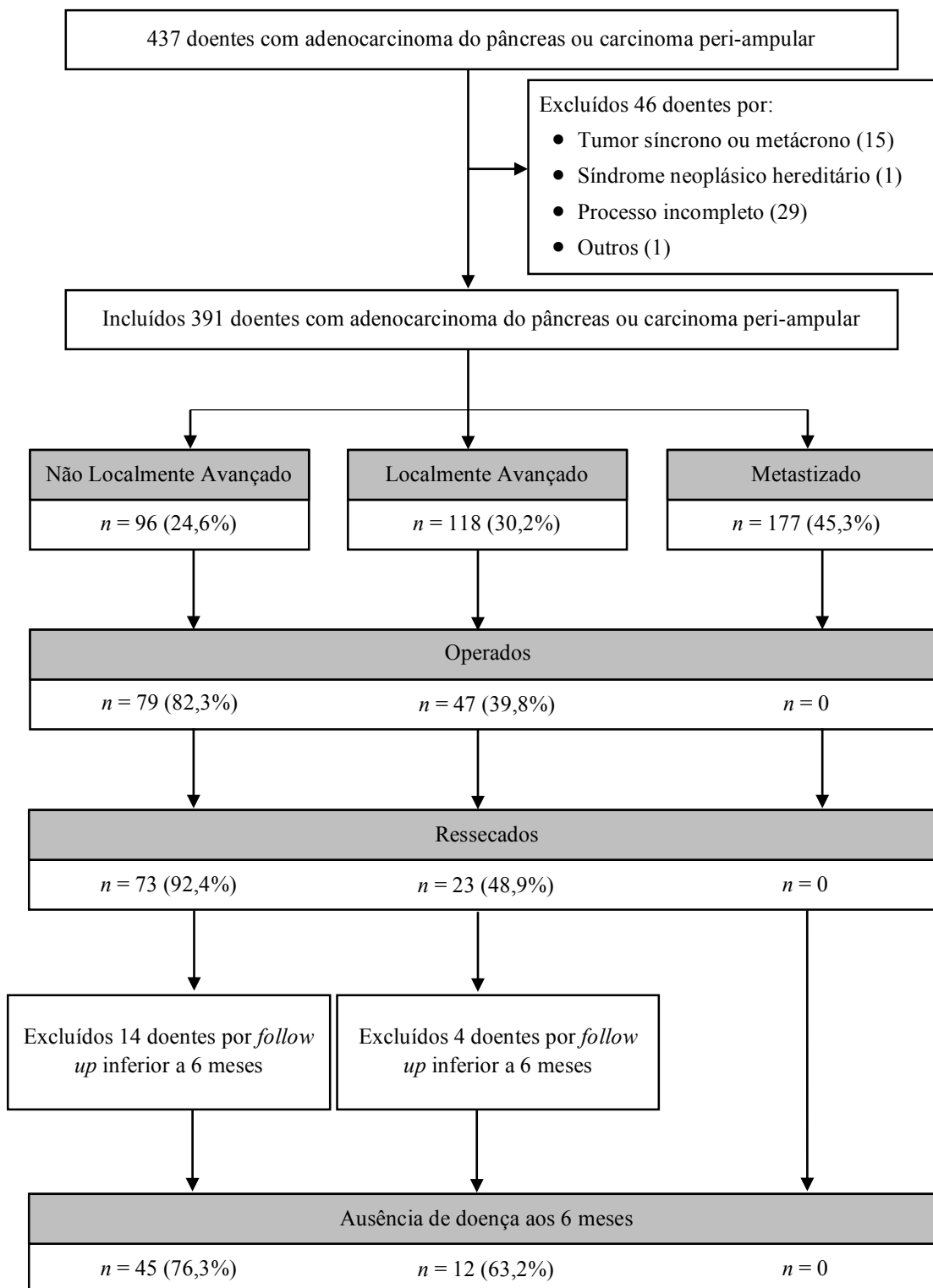


Tabela 2 - Sub-objectivo 1 - Características demográficas e análise univariada.

	Não Localmente Avançado	Localmente Avançado	Metastizado	Total	p value
	96 (24,6%)	118 (30,2%)	177 (45,3%)	391 (100%)	
Género					0,401
Masculino	57 (59,4%)	60 (50,8%)	92 (52,0%)	209 (53,5%)	
Feminino	39 (40,6%)	58 (49,2%)	85 (48,0%)	182 (46,5%)	
Idade					0,646
Mediana (IQR)	70,5 (19)	72,0 (15,25)	70,0 (16,5)	71,0 (17)	
Localização					< 0,001*
Peri-ampular	48 (50%)	11 (9,3%)	6 (3,4%)	65 (16,6%)	
Cabeça do Pâncreas ou Processo Uncinado	39 (40,6%)	94 (79,7%)	86 (48,6%)	219 (56,0%)	
Corpo ou Cauda do Pâncreas	9 (9,4%)	13 (11,0%)	83 (46,9%)	105 (26,9%)	
Tipo Histológico					< 0,001*
Adenocarcinoma do Pâncreas	55 (57,3%)	107 (90,7%)	173 (97,7%)	335 (85,7%)	
Carcinoma Peri-ampular	41 (42,7%)	11 (9,3%)	4 (2,3%)	56 (14,3%)	
Infectados					0,208
	2 (2,1%)	2 (1,7%)	9 (5,1%)	13 (3,3%)	
Biomarcadores					
NLR Mediana (IQR) n=388	2,54 (1,56)	3,14 (1,92)	4,28 (3,80)*	3,33 (2,84)	< 0,001*
LMR Mediana (IQR) n=388	3,0 (2,15)	2,82 (1,69)	2,44 (1,60)*	2,75 (1,76)	< 0,001*
PLR Mediana (IQR) n=387	156,26 (108,18)	149,38 (96,68)	175,63 (103)	162 (104)	0,084
PCR Mediana (IQR) n=381	1,14 (1,7)	1,07 (2,1)	3,68 (8,7)*	1,84 (4,4)	< 0,001*
ALB Mediana (IQR) n=330	3,20 (0,8)	3,10 (0,9)	2,90 (0,9)*	3,01 (0,9)	< 0,001*
PCR/ALB Mediana (IQR) n=325	0,30 (0,54)	0,34 (0,70)	1,30 (3,55)*	0,61 (1,64)	< 0,001*
PNI Mediana (IQR) n=327	32,01 (8,07)	31,02 (8,95)	29,01 (9,18)*	30,1 (9,09)	< 0,001*
HUAC Mediana (IQR) n=251	20,62 (6,31)	20,16 (5,71)	20,41 (6,39)	20,3 (6,08)	0,719
CA19-9 Mediana (IQR) n=336	82,85 (277)	192 (800,1)	801 (15856,3)*	286 (2453,4)	< 0,001*
mGPS n=325					< 0,001*
	0	18 (24,7%)	14 (13,5%)	6 (4,1%)	38 (11,7%)
	1	4 (5,5%)	8 (7,7%)	16 (10,8%)	28 (8,6%)
	2	51 (69,9%)	82 (78,8%)	126 (85,1%)	259 (79,7%)

ALB – Albuminémia; HUAC - *Hounsfield Unit Average Calculation*; LMR - Razão linfócitos/monócitos; mGPS - *modified Glasgow Prognostic Score*; NLR - Razão neutrófilos/linfócitos; PCR - Proteína C-Reactiva; PCR/ALB – Razão proteína C-reactiva/albuminémia; PLR - Razão plaquetas/linfócitos; PNI - Índice de Prognóstico Nutricional.

Análise univariada

Verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre o tipo histológico/localização e o estadiamento, tendo à apresentação os doentes com tumores peri-ampulares uma proporção de doença não localmente avançada superior em relação aos doentes com adenocarcinoma do pâncreas, independentemente da sua localização. Relativamente aos biomarcadores estudados, verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre o NLR, LMR, PCR, ALB, PCR/ALB, PNI, mGPS e Ca19-9 e o estadiamento à apresentação:

- O NLR, a PCR, a PCR/ALB e o CA19-9 foram estatisticamente superiores nos doentes metastizados, comparativamente com os doentes com doença não localmente avançada e localmente avançada;
- O LMR, a ALB e o PNI foram estatisticamente inferiores nos doentes metastizados, comparativamente com os doentes com doença não localmente avançada e localmente avançada;
- Quanto ao mGPS, verificou-se uma maior proporção do *score* 0 entre os doentes com doença não localmente avançada e uma maior proporção dos *scores* 1 e 2 entre os doentes metastizados.

Análise multivariada

Para os modelos de regressão logística (Tabela 3) foram excluídos os doentes com patologia infecciosa aguda e foram incluídas as variáveis com associação estatisticamente significativa na análise univariada e/ou em função da plausibilidade biológica.

Foram incluídas entre 5 e 6 variáveis independentes, tendo em conta o número de doentes incluídos e a diferença de efeito estimada⁵¹. Foram excluídas as variáveis com colineariedade.

Tabela 3 – Sub-objectivo 1 – Análise multivariada.

	OR	IC 95%	p value	HL x ²	HL p value
Variável dependente “Não Localmente Avançado”					
Tipo histológico	11,63	[4,71-28,7]	< 0,001*	9,826	0,277
NLR	1,60	[1,23-2,10]	0,001*		
CA19-9	1		0,178		
ALB	0,86	[0,37-2,04]	0,739		
mGPS			0,033*		
Variável dependente “Metastizado”					
Tipo histológico	11,73	[2,34-58,8]	0,003*	8,12	0,422
NLR	1,07	[0,96-1,18]	0,206		
CA19-9			0,001*		
ALB	2,00	[0,91-4,44]	0,087		
PCR/ALB	2,00	[1,44-2,77]	< 0,001*		
mGPS			0,054		
“Não Localmente Avançado” versus “Localmente Avançado”					
Tipo histológico	6,89	[2,65-17,92]	< 0,001*	3,48	0,900
NLR	1,59	[1,17-2,17]	0,003*		
CA19-9			0,233		
ALB	0,57	[0,28-1,17]	0,128		
PCR/ALB	0,75	[0,39-1,42]	0,375		

ALB – Albuminémia; IC – Intervalo de confiança; HL - *Hosmer-Lemeshow*; mGPS - *modified Glasgow Prognostic Score*; NLR - Razão neutrófilos/linfócitos; OR – *Odds ratio*; PCR/ALB – Razão proteína C-reactiva/albuminémia.

- O NLR e o mGPS mostraram-se como factores preditores independentes de doença não localmente avançada à apresentação, ajustados para o tipo histológico;
- A PCR/ALB e o CA19-9 mostraram-se como factores preditores independentes de doença metastizada à apresentação, ajustados para o tipo histológico;
- O NLR mostrou-se como factor preditor na discriminação entre doença não localmente avançado *versus* doença localmente avançada à apresentação, ajustado para o tipo histológico;
- Nenhum dos modelos apresentados ou testados apresentou significância estatística no teste *Hosmer-Lemeshow*.

Curvas ROC

Foram analisadas as curvas ROC para as variáveis preditoras independentes, definidas pela análise multivariada - Tabela 4 e Figura 2.

Tabela 4 – Sub-objectivo 1 – Análise curvas ROC.

	Adenocarcinoma do Pâncreas			Carcinoma Peri-ampular		
	AUC	IC 95%	p value	AUC	IC 95%	p value
Variável dependente “Não Localmente Avançado”						
NLR	0,262	[0,182-0,342]	< 0,001*	0,400	[0,201-0,598]	0,306
mGPS	0,409	[0,310-0,509]	0,051	0,393	[0,217-0,568]	0,275
Variável dependente “Metastizado”						
CA19-9	0,667	[0,600-0,735]	< 0,001*	0,758	[0,530-0,985]	0,144
PCR/ALB	0,777	[0,720-0,834]	< 0,001*	0,747	[0,509-0,986]	0,161
“Não Localmente Avançado” versus “Localmente Avançado”						
NLR	0,640	[0,548-0,732]	0,004*	0,513	[0,327-0,699]	0,893

AUC – Area under curve; IC – Intervalo de Confiança; mGPS - *modified Glasgow Prognostic Score*; NLR - Razão neutrófilos/linfócitos; PCR/ALB – Razão proteína C-reativa/albuminémia.

- O NLR apresentou uma área abaixo da curva (AUC) estatisticamente significativa na discriminação de doença não localmente avançada e na discriminação entre doença não localmente avançada *versus* doença localmente avançada;
- O CA19-9 e a PCR/ALB apresentaram uma AUC estatisticamente significativa na discriminação de doença metastizada;
- Os valores de AUC variaram entre 0,262 e 0,777.

Figura 2 – Adenocarcinoma do Pâncreas – Curvas ROC.

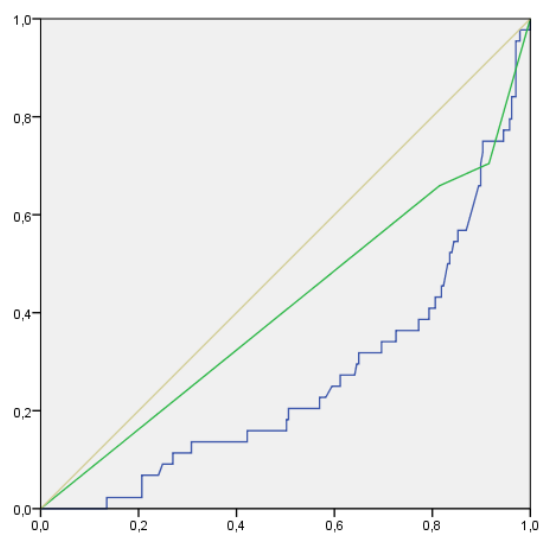


Figura 2a – Discriminação dos doentes com doença não localmente avançada.
NLR a azul; mGPS a verde.

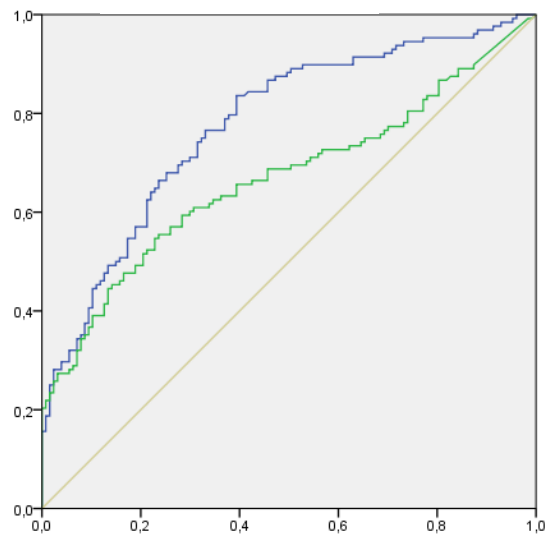


Figura 2b – Discriminação dos doentes com doença metastizada.
PCR/ALB a azul; CA19-9 a verde.

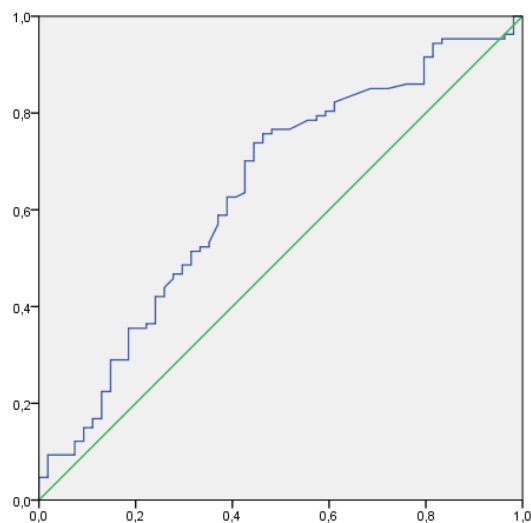


Figura 2c – Discriminação dos doentes com doença não localmente avançada versus doença localmente avançada.
NLR a azul.

As curvas ROC e respectivos *cut-offs* otimizados em função da sensibilidade e especificidade apresentam-se discriminados na Tabela 5.

Tabela 5 - Avaliação do *cut-off* otimizado para cada um dos preditores definidos.

	Youden Index	Cut-off	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Variável dependente “Não Localmente Avançado”				
NLR	0,35	> 2,35	81,6 [76,6-86,0]	51,8 [37,8-65,7]
Variável dependente “Metastizado”				
CA19-9	0,27	> 2267	42,5 [34,5-51]	86,11 [79,4-91,3]
PCR/ALB	0,446	> 0,37	84,14 [77,2-89,7]	60,43 [51,8-68,6]
“Não Localmente Avançado” versus “Localmente Avançado”				
NLR	0,29	> 2,35	75,70 [66,5-83,5]	53,70 [39,6-67,4]

NLR - Razão neutrófilos/linfócitos; PCR/ALB – Razão proteína C-reativa/albuminémia.

Sub-objectivo 2

Estatística descritiva

Foram identificados 126 doentes com adenocarcinoma do pâncreas ou carcinoma periampular sujeitos a cirurgia com intuito de ressecção pancreática, dos quais 18 foram excluídos. Os motivos de exclusão encontram-se discriminados na Figura 1.

Foram incluídos 108 doentes, dos quais 57 com ausência de doença aos 6 meses pós-cirurgia e 51 com persistência de doença aos 6 meses (Tabela 6).

A estatística descritiva encontra-se resumida na Tabela 6.

Tabela 6 - Sub-objectivo 2 - Análise descritiva e análise univariada.

	Ausência de Doença	Persistência de Doença	Total	p value
	57 (52,8%)	51 (47,2%)	108 (100%)	
Género				0,494
Masculino	35 (61,4%)	28 (54,9%)	63 (58,3%)	
Feminino	22 (38,6%)	23 (45,1%)	45 (41,7%)	
Idade				0,255
Mediana (IQR)	68 (18,50)	70 (16,00)	69,00 (17,00)	
Localização				< 0,001*
Peri-ampular	34 (59,6%)	5 (9,8%)	39 (36,1%)	
Cabeça do Pâncreas ou Processo Uncinado	15 (26,3%)	39 (76,5%)	54 (50,0%)	
Corpo ou Cauda do Pâncreas	8 (14,0%)	7 (13,7%)	15 (13,9%)	
Tipo Histológico				< 0,001*
Adenocarcinoma do Pâncreas	27 (47,4%)	46 (90,2%)	73 (67,6%)	
Carcinoma Peri-ampular	30 (52,6%)	5 (9,8%)	35 (32,4%)	
Técnica cirúrgica				< 0,001*
Duodenopancreatectomia Cefálica	48 (84,2%)	19 (37,3%)	67 (62,0%)	
Pancreatectomia Corpo-Caudal	7 (12,3%)	1 (2,0%)	8 (7,4%)	
Duodenopancreatectomia Total	2 (3,5%)	1 (2,0%)	3 (2,8%)	
Derivação Bilio-Digestiva por Irressecabilidade	0 (0%)	30 (58,8%)	30 (27,8%)	
Biomarcadores				
NLR Mediana (IQR) n=108	2,86 (2,30)	2,92 (1,85)	2,86 (2,20)	0,424
LMR Mediana (IQR) n=108	2,75 (2,67)	3,17 (2,13)	3,00 (2,61)	0,787
PLR Mediana (IQR) n=108	156,67 (123,19)	147,00 (108,26)	148,97 (110,40)	0,846
PCR Mediana (IQR) n=98	0,75 (1,50)	1,13 (1,90)	0,995 (1,40)	0,091
ALB Mediana (IQR) n=84	3,20 (0,90)	3,13 (0,80)	3,15 (0,90)	0,401
PCR/ALB Mediana (IQR) n=81	0,19 (0,46)	0,36 (0,80)	0,29 (0,52)	0,044*
HUAC Mediana (IQR) n=77	22,04 (5,67)	19,81 (4,61)	20,54 (5,67)	0,023*
PNI Mediana (IQR) n=86	32,01 (9,44)	31,32 (8,00)	31,56 (9,40)	0,414
CA19-9 Mediana (IQR) n=91	51,50 (281,80)	150,4 (738,20)	83,90 (400,70)	0,018*
mGPS n=81				0,191
	0 14 (32,6%)	6 (15,8%)	20 (24,7%)	
	1 1 (2,3%)	2 (5,3%)	3 (3,7%)	
	2 28 (65,1%)	30 (78,9%)	58 (71,6%)	

ALB – Albuminémia; HUAC - *Hounsfield Unit Average Calculation*; LMR - Razão linfócitos/monócitos; mGPS - *modified Glasgow Prognostic Score*; NLR - Razão neutrófilos/linfócitos; PCR - Proteína C-reativa; PCR/ALB – Razão proteína C-reativa/albuminémia; PLR - Razão plaquetas/linfócitos; PNI - Índice de Prognóstico Nutricional.

Análise univariada

Verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre o tipo histológico/localização e a persistência de doença aos 6 meses, tendo os tumores peri-ampulares uma proporção de ausência de doença aos 6 meses pós-cirurgia superior aos adenocarcinomas do pâncreas independentemente da sua localização.

Relativamente aos biomarcadores estudados, verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre a PCR/ALB, HUAC e CA19-9 e a persistência de doença aos 6 meses pós-cirurgia:

- A PCR/ALB e o CA19-9 foram estatisticamente superiores nos doentes com persistência de doença aos 6 meses comparativamente com os doentes com ausência de doença;
- O HUAC foi estatisticamente inferior nos doentes com persistência de doença aos 6 meses pós-cirurgia comparativamente com os doentes com ausência de doença.

Análise multivariada

Para os modelos de regressão logística, foram incluídas as variáveis com associação estatisticamente significativa na análise univariada e/ou em função da plausibilidade biológica. Foram incluídas 4 variáveis independentes, tendo em conta o número de doentes incluídos e a diferença de efeito estimada⁵¹. Foram excluídas as variáveis com co-lineariedade.

Tabela 7 - Sub-objectivo 2 - Análise multivariada.

	OR	IC 95%	p value	HL χ^2	HL p value
Tipo Histológico			0,005*		
PCR/ALB	1,39	[0,85-2,27]	0,188	10,23	0,249
CA19-9			0,640		
HUAC	0,877	[0,736-1,044]	0,140		

ALB – Albuminémia; HL - *Hosmer-Lemeshow*; HUAC - *Hounsfield Unit Average Calculation*; IC – Intervalo de confiança; NLR - Razão neutrófilos/linfócitos; OR – *Odds ratio*; PCR - Proteína C-reactiva; PCR/ALB – Razão proteína C-reactiva/albuminémia.

Apenas o tipo histológico se mostrou como factor preditor independente de persistência de doença aos 6 meses pós-cirurgia.

Nem o modelo apresentado nem nenhum dos modelos testados apresentou significância estatística no teste *Hosmer-Lemeshow*.

Discussão

Nos últimos anos tem-se assistido à publicação de inúmeros estudos que demonstram o valor prognóstico de vários dos biomarcadores estudados na sobrevida dos doentes com neoplasia do pâncreas. As meta-análises de *Zhou et al* (2018)⁵², *Li et al* (2017)⁵³ e *Song et al* (2017)⁵⁴, documentam o valor prognóstico do NLR, LMR e PLR, ao associarem-se à sobrevida global.

Este estudo procura ir de encontro a uma necessidade clínica prática mais específica e mais dirigida à terapêutica cirúrgica: avaliar o valor preditivo destes marcadores bioquímicos e radiológicos do estado pró-inflamatório sistémico e estado nutricional como preditores de recidiva precoce (< 6 meses) após intervenção cirúrgica. Este objectivo procura aumentar a acuidade na selecção dos doentes que mais beneficiarão de cirurgia e simultaneamente evitar que os doentes que dela não obtenham uma vantagem de sobrevida razoável sejam sujeitos a morbilidade e mortalidade de uma intervenção cirúrgica complexa. Simultaneamente, testa-se como *proof of concept* a capacidade preditora destes marcadores em discriminar o estadió da doença à apresentação. Pela pesquisa bibliográfica realizada, não foram encontrados estudos que se dirigissem especificamente a este objectivo.

Neste estudo, o NLR (*cut-off* optimizado <2,35) mostrou ser, à apresentação, factor preditor independente de doença não localmente avançada, tanto na discriminação doença não localmente avançada *versus* restantes estadios, como na discriminação doença não localmente avançada *versus* doença localmente avançada. O CA19-9 (*cut-off* optimizado >2267) e a PCR/ALB (*cut-off* optimizado >0,37) mostraram ser factores preditores independentes na discriminação dos doentes com doença metastizada. Todavia, é de realçar, que nenhum dos modelos testados apresentou significância estatística no teste HL e que os valores de AUC obtidos são baixos a moderados, concluindo-se então que, apesar da influência dos biomarcadores estudados, existem outras variáveis não avaliadas a influenciar os *outcomes*. Este tipo de resultados é comum em doenças complexas poligénicas e multifactoriais, tal como a neoplasia do pâncreas, criando dificuldades acrescidas no controlo de viéses, confundimento e variáveis não medidas.

No presente estudo, 47,2% dos doentes tiveram persistência de doença aos 6 meses, ou seja, quase metade dos doentes sujeitos a cirurgia potencialmente não terá tido o melhor benefício desta, tendo em conta a morbilidade e mortalidade. A elevada percentagem de persistência de doença aos 6 meses deveu-se não só aos 23,8% dos doentes sujeitos a

cirurgia que foram considerados irressecáveis intraoperatoriamente, mas também ao facto de 26,9% dos doentes sujeitos a ressecção terem recidivado precocemente nos primeiros 6 meses.

Estes resultados estão de acordo com a experiência de outros centros, na medida em que a percentagem de doentes com doença considerada irressecável intra-operatoriamente se encontra dentro do intervalo de 10 a 48% relatado na literatura⁹. É de referir, no entanto, que com a melhoria da acuidade (em particular radiológica) do estadiamento pré-operatório e com limites menos restritos actualmente nos critérios de ressecabilidade cirúrgica, o número de doentes considerados irressecáveis intra-operatoriamente decresceu ao longo dos anos em que foram incluídos os doentes. Quanto à percentagem de recidiva aos 6 meses, num estudo retrospectivo de 64 doentes operados, *Pahk et al* (2015) relataram uma percentagem de 36%¹⁰.

Estes valores sublinham a necessidade e a importância de conseguir prever quem são estes doentes que potencialmente não beneficiarão de cirurgia, sendo o único factor de prognóstico actual e consensualmente aceite o CA19-9, com um poder discriminativo naturalmente baixo. Apesar das associações estatisticamente significativas, na análise univariada, dos biomarcadores PCR/ALB, HUAC e CA19-9, estas devem-se a confundimento pelo tipo histológico do tumor, justificando-se assim a perda de significância na análise multivariada quando se ajusta para o tipo histológico. No entanto, no estudo retrospectivo de *Nishio et al* (2017), o CA19-9 \geq 529U/mL demonstrou ser factor preditor independente de recidiva a 1 ano⁵⁵. Da mesma forma, obteve-se o valor de CA19-9 \geq 200 como preditor independente de recidiva aos 6 meses no estudo de *Shimizu et al* (2018)⁵⁶. Apesar da amostra de apenas 28 doentes, no estudo de *Takakura et al* (2016), o NLR \geq 5 demonstrou ser preditivo de menor tempo até à recidiva¹⁶. No estudo de *Li et al* (2016), doentes com LMR \geq 2,58 tiveram uma sobrevida livre de doença estatisticamente superior¹⁷.

Este estudo apresenta diversas limitações, nomeadamente, as limitações inerentes a qualquer estudo retrospectivo e unicêntrico (nomeadamente *missing data* e *misclassification*), para além da mudança de nomenclatura, avanços na acuidade do estadiamento pré-operatório, na terapêutica adjuvante e, mais recentemente, neoadjuvante e nos critérios cada vez menos restritos de ressecabilidade cirúrgica, na medida em que muitos doentes com doença considerada irressecável no passado, são hoje operados com sucesso.

Em suma, apesar do valor prognóstico de alguns dos biomarcadores estudados, estas variáveis não conseguem predizer de forma aceitável a irressecabilidade nem a recidiva precoce, mantendo-se o desafio de identificar o subgrupo de doentes que efectivamente beneficiarão de cirurgia. Estes biomarcadores poderão vir a ser mais um factor a ter em conta na nossa decisão, mas deverão ser sempre enquadrados e conjugados com as restantes variáveis clínicas. Este desafio abre portas a duas novas possibilidades, nomeadamente, a importância da terapêutica neoadjuvante na redução do tamanho tumoral e na selecção dos doentes e a utilidade da laparoscopia no estadiamento e determinação da ressecabilidade tumoral. Por fim, está ainda por determinar se estes biomarcadores de prognóstico são causa, consequência ou meramente uma associação com a progressão da doença oncológica do pâncreas.

Agradecimentos

Ao Dr. António Gomes, o meu mais sincero agradecimento pelo seu interesse, entusiasmo e dedicação incansáveis, que levaram esta Tese muito além das minhas expectativas. Foi não só o meu orientador como também o meu Mestre na caminhada pela investigação científica que agora se inicia.

Ao Dr. Vítor Nunes, Director do Serviço de Cirurgia do HFF, o meu reconhecimento e agradecimento por acolher este projecto, criar todas condições para o realizar e, acima de tudo, acreditar nele e na equipa.

A todos os elementos do Serviço, que colaboraram activamente e de forma entusiasta nas várias fases deste projecto, em particular, Dr. Ricardo Rocha e Dr^a. Rita Vale Martins.

À Prof^a. Constança Coelho, da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, pelo empenho na revisão e identificação de soluções em todas as fases do projecto, em particular no desenho e na elaboração da Tese.

À Dr^a. Marta Baptista, pela formação na leitura de TCs e revisão da Tese.

À Técnica administrativa Cátia Nascimento, por todo o apoio administrativo indispensável que tornou possível o acesso a processos clínicos há muito arquivados.

À minha família e amigos, por estarem sempre presentes.

Bibliografia

- 1 Carrato A, Falcone A, Ducreux M, *et al.* A Systematic Review of the Burden of Pancreatic Cancer in Europe: Real-World Impact on Survival, Quality of Life and Costs. *J Gastrointest Cancer* 2015; **46**: 201–11.
- 2 American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2018. Atlanta, 2018.
- 3 Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States. *Cancer Res* 2014; **74**: 2913–21.
- 4 American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. Atlanta, 2016.
- 5 Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Seminar Pancreatic cancer. *Lancet* 2011; **378**: 607–20.
- 6 Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, *et al.* Borderline resectable pancreatic cancer: A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2014; **155**: 977–88.
- 7 Gillen S, Schuster T, Buschenfelde CM, Zum, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med* 2010; **7**.
- 8 Clancy TE. Surgery for Pancreatic Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015; **29**: 701–16.
- 9 Sapage AR, Taveira-Gomes A. Laparoscopia no estadiamento do Carcinoma do Pâncreas. *Rev Port Cir* 2014; **29**: 29–39.
- 10 Pahk E, Jesin R, Kluger Y, Epelbaum R, Lachter J. Predictors of Early Recurrence of Adenocarcinoma of the Head of the Pancreas after Curative Resection. *J Pancreas* 2015; **16**: 597–600.
- 11 Asaoka T, Miyamoto A, Maeda S, *et al.* Prognostic impact of preoperative NLR and CA19-9 in pancreatic cancer. *Pancreatol* 2016; **16**: 434–40.
- 12 Ben Q, An W, Wang L, Wang W, Yu L, Yuan Y. Validation of the pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of overall survival in a cohort of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2015; **44**: 471–7.
- 13 Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, Larvin M, Hall RI. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: Neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *Am J*

- Surg* 2010; **200**: 197–203.
- 14 Cheng H, Luo G, Lu Y, *et al.* The combination of systemic inflammation-based marker NLR and circulating regulatory T cells predicts the prognosis of resectable pancreatic cancer patients. *Pancreatology* 2016; **16**: 1080–4.
 - 15 Sierzega M, Lenart M, Rutkowska M, *et al.* Preoperative Neutrophil-Lymphocyte and Lymphocyte-Monocyte Ratios Reflect Immune Cell Population Rearrangement in Resectable Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016.
 - 16 Takakura K, Ito Z, Suka M, *et al.* Comprehensive assessment of the prognosis of pancreatic cancer: peripheral blood neutrophil-lymphocyte ratio and immunohistochemical analyses of the tumour site. *Scand J Gastroenterol* 2016; **51**: 610–7.
 - 17 Li G-J, Xu H-W, Ji J-J, Yang F, Gao B-Q. Prognostic value of preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio in pancreatic adenocarcinoma. *Onco Targets Ther* 2016; **9**: 1085–92.
 - 18 Shirai Y, Shiba H, Sakamoto T, *et al.* Preoperative platelet to lymphocyte ratio predicts outcome of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma after pancreatic resection. *Surgery* 2015; **158**: 360–5.
 - 19 Smith RA, Bosonnet L, Raraty M, *et al.* Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg* 2009; **197**: 466–72.
 - 20 Watanabe J, Otani S, Sakamoto T, *et al.* Prognostic indicators based on inflammatory and nutritional factors after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surg Today* 2016; **46**: 1258–67.
 - 21 Sanjay P, Figueiredo R, Leaver H, *et al.* Preoperative Serum C-Reactive Protein Levels and Post-Operative Lymph Node Ratio Are Important Predictors of Survival After Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Pancreas* 2012; **13**: 199–204.
 - 22 Chiang K-C, Yeh C-N, Ueng S-H, *et al.* Clinicodemographic aspect of resectable pancreatic cancer and prognostic factors for resectable cancer. *World J Surg Oncol* 2012; **10**: 77.
 - 23 Haruki K, Shiba H, Shirai Y, *et al.* The C-reactive Protein to Albumin Ratio Predicts Long-Term Outcomes in Patients with Pancreatic Cancer After Pancreatic Resection. *World J Surg* 2016; **40**: 2254–60.
 - 24 Jamieson NB, Denley SM, Logue J, *et al.* A Prospective Comparison of the

- Prognostic Value of Tumor- and Patient-Related Factors in Patients Undergoing Potentially Curative Surgery for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011; **18**: 2318–28.
- 25 Kanda M, Fujii T, Kodera Y, Nagai S, Takeda S, Nakao A. Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer. *Br J Surg* 2011; **98**: 268–74.
- 26 Amini N, Spolverato G, Gupta R, *et al.* Impact Total Psoas Volume on Short- and Long-Term Outcomes in Patients Undergoing Curative Resection for Pancreatic Adenocarcinoma: a New Tool to Assess Sarcopenia. *J Gastrointest Surg* 2015; **19**: 1593–602.
- 27 Delitto D, Judge SM, George TJ, *et al.* A clinically applicable muscular index predicts long-term survival in resectable pancreatic cancer. *Surgery* 2017; **161**: 930–8.
- 28 Okumura S, Kaido T, Hamaguchi Y, *et al.* Impact of preoperative quality as well as quantity of skeletal muscle on survival after resection of pancreatic cancer. *Surgery* 2015; **157**: 1088–98.
- 29 Nussbaum N, Altomare I. The Neoadjuvant Treatment of Rectal Cancer: A Review. *Curr Oncol Rep* 2015; **17**: 434.
- 30 Knight G, Earle CC, Cosby R, *et al.* Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer: A systematic review and practice guideline for North America. *Gastric Cancer* 2013; **16**: 28–40.
- 31 Boone BA, Steve J, Zenati MS, *et al.* Serum CA 19-9 Response to Neoadjuvant Therapy is Associated with Outcome in Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014; **21**: 4351–8.
- 32 Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Seminar Pancreatic cancer. *Lancet* 2016; **388**: 73–85.
- 33 Dhir M, Malhotra GK, Sohal DPS, *et al.* Neoadjuvant treatment of pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 5520 patients. *World J Surg Oncol* 2017; **15**: 183.
- 34 Hasegawa S, Eguchi H, Tomokuni A, *et al.* Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio as a predictive marker for pathological response to preoperative chemoradiotherapy in pancreatic cancer. *Oncol Lett* 2016; **11**: 1560–6.
- 35 Glazer ES, Rashid OM, Pimiento JM, Hodul PJ, Malafa MP. Increased neutrophil-to-lymphocyte ratio after neoadjuvant therapy is associated with worse survival after resection of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Surgery*

- 2016; **160**: 1288–93.
- 36 Xue P, Kanai M, Mori Y, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting palliative chemotherapy outcomes in advanced pancreatic cancer patients. *Cancer Med* 2014; **3**: 406–15.
- 37 Martin HL, Ohara K, Kiberu A, Van Hagen T, Davidson A, Khattak MA. Prognostic value of systemic inflammation-based markers in advanced pancreatic cancer. *Intern Med J* 2014; **44**: 676–82.
- 38 Choi Y, Oh D-Y, Park H, *et al.* More Accurate Prediction of Metastatic Pancreatic Cancer Patients' Survival with Prognostic Model Using Both Host Immunity and Tumor Metabolic Activity. *PLoS One* 2016; **11**: e0145692.
- 39 Luo G, Guo M, Liu Z, *et al.* Blood neutrophil-lymphocyte ratio predicts survival in patients with advanced pancreatic cancer treated with chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2015; **22**: 670–6.
- 40 Vivaldi C, Caparello C, Musettini G, *et al.* First-line treatment with FOLFOXIRI for advanced pancreatic cancer in clinical practice: Patients' outcome and analysis of prognostic factors. *Int J Cancer* 2016; **139**: 938–45.
- 41 Qui Q, Geng Y, Sun M, Wang P, Chen Z. Clinical implications of systemic inflammatory response markers as independent prognostic factors for advanced pancreatic cancer. *Pancreatology* 2015; **15**: 145–50.
- 42 Kadokura M, Ishida Y, Tatsumi A, *et al.* Performance status and neutrophil-lymphocyte ratio are important prognostic factors in elderly patients with unresectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Oncol* 2016; **7**: 982–8.
- 43 Chen Y, Yan H, Wang Y, Shi Y, Dai G. Significance of baseline and change in neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting prognosis: a retrospective analysis in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. *Sci Rep* 2017; **7**: 1–9.
- 44 Xue P, Hang J, Huang W, *et al.* Validation of Lymphocyte-to-Monocyte Ratio as a Prognostic Factor in Advanced Pancreatic Cancer: An East Asian Cohort Study of 2 Countries. *Pancreas* 2017; **46**: 1011–7.
- 45 Tanaka T, Ikeda M, Okusaka T, *et al.* Prognostic Factors in Japanese Patients with Advanced Pancreatic Cancer Treated with Single-agent Gemcitabine as First-line Therapy. *Jpn J Clin Oncol* 2008; **38**: 755–61.
- 46 Wu M, Guo J, Guo L, Zuo Q. The C-reactive protein/albumin ratio predicts overall survival of patients with advanced pancreatic cancer. *Tumor Biol* 2016; **37**: 12525–33.

- 47 Geng Y, Qi Q, Sun M, Chen H, Wang P, Chen Z. Prognostic nutritional index predicts survival and correlates with systemic inflammatory response in advanced pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015; **41**: 1508–14.
- 48 Choi Y, Oh D-Y, Kim T-Y, *et al.* Skeletal Muscle Depletion Predicts the Prognosis of Patients with Advanced Pancreatic Cancer Undergoing Palliative Chemotherapy, Independent of Body Mass Index. *PLoS One* 2015; **10**: e0139749.
- 49 Gao Y, Wang WJ, Zhi Q, *et al.* Neutrophil/lymphocyte ratio is a more sensitive systemic inflammatory response biomarker than platelet/lymphocyte ratio in the prognosis evaluation of unresectable pancreatic cancer. *Oncotarget* 2017; **8**: 88835–44.
- 50 Joglekar S, Asghar A, Mott SL, *et al.* Sarcopenia is an independent predictor of complications following pancreatectomy for adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2015; **111**: 771–5.
- 51 Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. Study of the Number of Events per Variable in Logistic Regression Analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; **49**: 1373–9.
- 52 Zhou Y, Wei Q, Fan J, Cheng S, Ding W, Hua Z. Prognostic role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in pancreatic cancer: A meta-analysis containing 8252 patients. *Clin Chim Acta* 2018; **479**: 181–9.
- 53 Li W, Tao L, Zhang L, Xiu D. Prognostic role of lymphocyte to monocyte ratio for patients with pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2017; **10**: 3391–7.
- 54 Song W, Tian C, Wang K, Zhang R, Zou S. Preoperative platelet lymphocyte ratio as independent predictors of prognosis in pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; **12**: e0178762.
- 55 Nishio K, Kimura K, Amano R, *et al.* Preoperative predictors for early recurrence of resectable pancreatic cancer. *World J Surg Oncol* 2017; **15**: 16.
- 56 Shimizu T, Asakuma M, Tomioka A, *et al.* Span-1 and CA19-9 as Predictors of Early Recurrence and Lymph Node Metastasis for Patients with Invasive Pancreatic Cancer after Pancreatectomy. *Am Surg* 2018; **84**: 109–13.